

Forschung in der Transfusionsmedizin in Deutschland: Stand und Perspektiven



PD Dr. med. Reinhard Henschler¹
Prof. Dr. med. Reinhold Eckstein²
Prof. Dr. med. Harald Klüter³
Prof. Dr. med. Gregor Bein⁴
Prof. Dr. med. Rainer Blasczyk⁵
Prof. Dr. med. Walter Sibrowski⁶
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg⁷
Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier⁸
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried¹

¹ Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Frankfurt a. M.

² Leitung Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie am Universitätsklinikum Erlangen

³ Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie Mannheim

⁴ Zentrum für Transfusionsmedizin und Hämotherapie am Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH

⁵ Institut für Transfusionsmedizin der MH Hannover

⁶ Zentrum für Transfusionsmedizin Universität Münster

⁷ Institut für Transfusionsmedizin und experimentelle Hämatologie Universität Bonn

⁸ Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm

für die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Zusammenfassung

Nach hervorragenden Arbeiten einiger wissenschaftlich sehr aktiver transfusionsmedizinischer Arbeitsgruppen vor 1990 haben sich die Forschungsaktivitäten in der Transfusionsmedizin in den letzten 20 Jahren in Deutschland in besonderer Weise weiterentwickelt. Zum 50-jährigen Bestehen der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) im Jahre 2004 wurde anlässlich der Jahrestagung eine Übersicht über die damaligen Aktivitäten veröffentlicht, die auch den Stand der Forschung mit berücksichtigte (Müller et al., 2004). Das vorliegende Kapitel versucht, wichtige Aspekte dieser Entwicklung in Deutschland zusammenfassend anzusprechen, und darüber hinaus Ansätze und Wege zu zukünftigen Entwicklungen aufzuzeigen.

Summary

Research activities in the field of Transfusion Medicine took a rapid development in the past 20 years. On occasion of the 50th Anniversary of the German Society for Transfusion Medicine and Immunohematology (DGTI) in the year 2004, an overview on the activities, including research in the field of Transfusion Medicine has been published (Müller et al., 2004). This article gives an update on these research activities in Germany and tries to identify opportunities and challenges for the future role of Transfusion Medicine in Germany.

Einleitung

Innovation durch Forschung

„Tempora mutantur et nos mutamur in illis“. So gibt uns der römische Dichter Ovid ein Rezept für das Verständnis des Gangs von Veränderungen und suggeriert, dass Passivität und Gelassenheit durchaus Mittel sein könnten, dem Lauf der Zeit zu begegnen. In der Wissenschaft gilt selbstverständlich das Gegenteil als oberstes Prinzip: Fortschritt und Veränderung müssen aktiv erarbeitet werden. Dieser Beitrag stellt dar, dass erfolgreiche Forschung in der Transfusionsmedizin als Ergebnis der festen Etablierung als eigenständige medizinische und wissenschaftliche Disziplin entsteht.

Durch einige wesentliche organisatorische Veränderungen in den 1990er Jahren wurde das Fach Transfusionsmedizin in Deutschland als fachliche und wissenschaftliche Disziplin neu bestätigt und besser institutionalisiert: Es wurden vermehrt Lehrstühle für Transfusionsmedizin geschaffen, es wurde eine eigene Facharztqualifikation eingerichtet, und das Fach wurde im studentischen Unterricht neu verankert. Ebenso wuchs das Aufgabengebiet in der Routineversorgung. Immer mehr transfusionsmedizinische Abteilungen entwickelten sich zu eigenen Instituten.

Das Konzept der Transfusionskette „Von Vene zu Vene“ beschreibt den Gesamtzyklus transfusionsmedizinischer Aufgaben, von der Rekrutierung der Spender, Auswahl der Spendeverfahren, Verarbeitung und Untersuchung der Spenden, Kompatibilitätsuntersuchungen zwischen Spender und Empfänger bis hin zur Indikationsstellung, optimalen Präparateauswahl und Durchführung der klinischen Anwendung. Die nachfolgenden Abschnitte beschreiben die Forschungsaktivitäten auf diesen transfusionsmedizinischen Gebieten in den letzten Jahren.

Entwicklung der transfusionsmedizinischen Forschung in den einzelnen Teilgebieten des Faches

Die Transfusionsmedizin versteht sich in besonderem Maße als interdisziplinäres Gebiet. Ureigene Kern-Arbeitsgebiete der Transfusionsmedizin stellen die klassische Immunhämatologie, die Spenderrekrutierung, die Entnahme und Aufarbeitung von Blut- oder Komponentenspenden, die Testung auf Infektionsmarker und die gemeinsame Verantwortung in der Anwendung von Blutkomponenten mit den anderen klinischen Disziplinen dar. Darüber hinaus haben sich auch Transfusionsmediziner bereits immer mit Ursachenforschung der Krankheitsentstehung

befasst und wichtige Beiträge geleistet. Mit der Etablierung des Faches Transfusionsmedizin als unabhängiges universitäres Forschungsgebiet an den medizinischen Fakultäten haben sich darüber hinaus zunehmend neue Bereiche entwickelt. So ist die Transfusionsmedizin aus Forschung, Lehre und Krankenversorgung in der Transplantationsmedizin und der regenerativen Medizin in Deutschland heute nicht mehr wegzudenken. Ebenso leisten die transfusionsmedizinischen Einrichtungen erhebliche Beiträge zum Beispiel auf dem Gebiet der Stammzelltransplantation, der Zelltherapie

einschließlich Immuntherapien und der regenerativen Medizin. Als ein Parameter zur Darstellung dieser Aktivitäten wurden für diesen Beitrag die aus Einrichtungen der Transfusionsmedizin in Deutschland seit 1990 veröffentlichten wissenschaftlichen Originalarbeiten nach Unterbereichen im Fach Transfusionsmedizin aufgliedert (**Abbildung 1**). Dabei zeigt sich ein stabiles Wachstum in den eigentlichen Kerngebieten. Darüber hinaus wird offenbar, dass vor allem im Bereich der Hämostaseologie, der Transplantationsimmunologie und dem Bereich der innovativen Zellprodukte ein großes Wachstum ein-

gesetzt hat, wenn man die Zahl der veröffentlichten Originalarbeiten aus deutschen Institutionen für Transfusionsmedizin zugrunde legt (**Abbildung 1**).

Immunhämatologie

Die Beobachtung, dass Inkompatibilitäten erythrozytärer Antigene entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Transfusion haben, und dass durch die genauere Kenntnis und Weiterentwicklung neuer Methoden schwere Nebenwirkungen vermieden werden können und die Therapie sicherer wird, ist seit jeher ein Antrieb für Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet. In Deutschland haben sich dabei Schwerpunkte zur Diagnostik von Patienten mit Wärme-Antikörpern und Medikamenten-induzierten Antikörpern gebildet (**2**). Die molekularen Grundlagen von erythrozytären Antigenen wurden mit Beiträgen deutscher Gruppen aufgeklärt (**3, 4**). Dies schuf die Basis für die Entwicklung – teilweise in europaweiter Koordination – von molekulargenetischen Methoden (**5**), deren Einsatz in der deutschen Transfusionsmedizin weit fortgeschritten ist (**6, 7**). Auch die Detektion von Antikörpern auf der Basis rekombinanter Proteine wird dadurch möglich (**8**). Ein wesentlicher, international besonders beachteter Schwerpunkt besteht in der Erkennung und Verhinderung von Alloimmun-

Anzahl Originalarbeiten aus Einrichtungen für Transfusionsmedizin in Deutschland nach Teilgebieten.

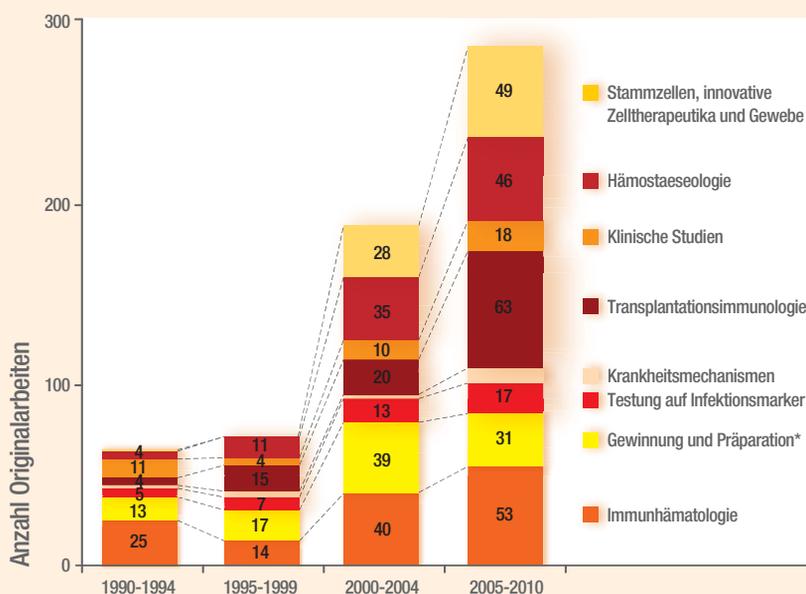


Abbildung 1
Nach einer Recherche in der Public Library of Medicine nach transfusionsmedizinischen Einrichtungen in Deutschland wurden die Arbeiten entsprechend ihrem endgültigen Publikationsdatum thematisch den angegebenen Teilgebieten zugeordnet. *: inkl. Spenderwerbung und -rekrutierung.

Thrombozytopathien, die beispielsweise durch die Entwicklung von Immunfluoreszenztests (MAIPA) und neuerer Verfahren wie z. B. Durchflußzytometrie und innovativer besonders sensibler Detektionsmethoden entscheidende Fortschritte erfahren hat (**9, 10, 11**). Die Verbesserung des Verständnisses für die Rolle von HLA-Allelen in der Thrombozyten-Refraktärität wird weiter verfolgt (**12**). Zu einem international beachteten Erfolg trugen jüngste Arbeiten zur Definition des Mechanismus der „Transfusion Associated Acute Lung Injury“ (TRALI) bei, die kürzlich zur Aufklärung des „Human Neutrophil Antigen“ (HNA)-3 führten (**13**).

Gewinnung und Verarbeitung von Blutkomponenten und ihre Testung auf Infektionserreger

Sowohl die Gewinnung von Blutkomponenten aus Apherese, wie auch die Präparation aus Vollblut wurden an jeweils mehreren Zentren intensiv beforscht (**14**). Der Einführung der Inline-Leukozytenfiltration gingen in Deutschland vor allem Arbeiten zur Zytokinproduktion durch Leukozyten während der Lagerung von Blutprodukten voraus (**15**). Besondere Schwerpunkte lagen in den letzten Jahren auf der Etablierung der Multikomponentenspende im

Bereich der Zytapheresen (**z. B. 16**), sowie auch der Pathogeninaktivierung mit Hilfe moderner DNA-interkalierender Mechanismen nach photochemischen sowie nach photodynamischen Verfahren.

Deutsche Zentren hatten hier Anteil an internationalen Studien zum klinischen Einsatz mit UV-A inaktivierten pathogen-inaktivierten Thrombozytenkonzentraten z. B. im Rahmen der EUROSPRITE-Studie, gleichzeitig wird ein eigenes Verfahren der DRK-Blutspendedienste verfolgt (**17, 18, 19**). Weitere Innovationen und Arbeiten beschäftigen sich mit dem Systemvergleich oder mit Analysemethoden zur Inaktivierungseffizienz. Ebenso wurden Verfahren der Proteomanalyse einbezogen (**20**). Im Bereich der Zytapherese wurden Granulozytentransfusionen zur Einsatzreife entwickelt (**z. B. 21**). Im Interesse der Sicherheit der freiwilligen Apheresespende wurde deren Belastung mit Weichmachern aus den verwendeten Kunststoffschlauchleitungen intensiv untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die gültigen Grenzwerte eingehalten werden (**22**).

Einen Meilenstein bei der Testung von Blutkomponenten auf Infektionsmarker stellte die systematische Einführung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im Blutspenderscreening

ab 1999 dar (**23**). Ein wesentliches Ergebnis lag in der statistischen Absicherung des Rest-Infektionsrisikos für Transfusionsempfänger für die Viren HBV, HCV und HIV im Bereich von $1:10^5$ (Hepatitis B) und $<1:10^6$ (Hepatitis C, HIV; (**24**)). In den letzten Jahren traten neben der Evaluation der PCR-Verfahren für zahlreiche weitere Parameter und ihrer methodischen Verbesserung deutsche Beiträge zur Frage der Nachweismethoden, Relevanz und der Verhinderung der bakteriellen Kontamination in Blutkomponenten ebenfalls in den Vordergrund (**25, 26**).

Mechanismen der Krankheitsentstehung

Die Erforschung von Ursachen für die Entstehung von Krankheiten liegt selbstverständlich nicht zwingend im Bereich der Transfusionsmedizin. Dennoch haben sich in den letzten Jahren mehrere an transfusionsmedizinischen Instituten angesiedelte Arbeitsgruppen mit solchen grundlegenden Fragestellungen befasst. Im Bereich der Hämatopoese-forschung gelang so beispielsweise kürzlich die Aufklärung mehrerer monogenetischer Erkrankungen, so u.a. der Retikulären Dysgenese (**27**) und der Kongenitalen Dyserythropoetischen Anämie Typ II (**28**).

Neuere Entwicklungen im Bereich der Transplantationsimmunologie

Schwerpunkte der Forschungstätigkeiten in diesen Bereichen bilden die Typisierung von Stammzellspendern, einschließlich der hochauflösenden HLA-Typisierung und der Bestimmung zahlreicher nicht HLA-Merkmale. Im Rahmen der in Deutschland in den letzten 15 Jahren stark angestiegenen Aktivitäten zur Typisierung von Stammzellspendern, wie auch der Etablierung von Spenderdateien wurden neben der molekularbiologischen Charakterisierung zahlreicher neuer HLA-Allele und Allelvariationen u.a. auch Arbeiten zu sog. „Minor Histocompatibility Antigens“ und zur Expression von NK-Zellrezeptoren und hier vorhandenen



Allelen veröffentlicht. Eine Besonderheit bildeten Untersuchungen zur Regulation der Genexpression von MHC und NK-Zellrezeptoren während der Kultur potentieller Transplantate in der Zelltherapie (29). Weitere Schwerpunkte bilden Polymorphismen in immunologisch relevanten Genen, z. B. Zytokingenen, und ihr Einfluss auf den klinischen Verlauf von Organ- oder Blutstammzelltransplantationen (z. B. 30).

Gewinnung, Charakterisierung und klinischer Einsatz hämatopoetischer Stammzellen

Im Zeitraum zwischen 1990 und 2009 ist die Mobilisierung und Gewinnung peripherer Blutstammzellen von den ersten Entwicklungen zu einer flächendeckend etablierten und in die Routine übernommenen Tätigkeit geworden. In der Mehrzahl der deutschen Stammzellentnahmезentren sind Institute oder Abteilungen für Transfusionsmedizin involviert, die vor allem bei den initialen Untersuchungen, z. B. der Exploration von Geräte-Parametern und dem Aufbau adäquater Qualitätskontrollen wie etwa in der Durchflußzytometrie, oder in Kulturverfahren eine wichtige Rolle gespielt haben. Transfusionsmedizinische Institute sind ebenfalls an der Erfassung der Ergebnisse der allogenen und autologen hämatopoetischen

Stammzelltransplantationen im Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST) beteiligt (31).

In wissenschaftlichen Untersuchungen wurden sowohl Aspekte der Spendersicherheit als auch Optimierungen der Präparateauswahl ermittelt: Im Jahre 2009 konnte außerdem erstmals aus einem deutschen Zentrum für die beachtliche Zahl von über 1.000 Stammzellgewinnungen eine sehr weit gehende Sicherheit des Verfahrens für die Spender belegt werden (32). In Analysen zur indikationsbezogenen Auswahl von Stammzelltransplantaten wurden die Vor- und Nachteile von Knochenmark und Blutstammzelltransplantaten untersucht (25).

Darüber hinaus wurden Nabelschnurblutbanken in transfusionsmedizinischen Einrichtungen etabliert. Die Erforschung von Methoden z. B. der Kryokonservierung, des Auftauens, der immunmagnetischen Selektion auch nach Kryokonservierung, sowie die Verwendung von Zellen aus Nabelschnurblut als Quelle anderer, nichthämatopoetischer Zellpopulationen gehören ebenso dazu. Auch nicht vergessen werden sollen die Arbeiten zur Etablierung der „Best Practice“ für das Einfrieren und Wiederauftauen von Stammzelltransplantaten (33).



Beispiele innovativer Zelltherapeutika

›
Tabelle 1

Zelltyp	Anwendung	Fragestellungen
T-Lymphozyten (T-Zellen)	Regulatorische T-Zellen, z.B. ex vivo expandiert	Modulation des „Graft versus Leukemia“-Effektes?
	Antigenspezifische T-Lymphozyten, immunmagnetisch selektioniert	Wirksamkeit CMV-spezifischen T-Lymphozyten bei Infektionen nach Stammzelltransplantationen
Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)	Spender NK-Zellen, immunmagnetisch selektioniert	Unterstützung von „Graft versus Leukemia“ oder des Engraftments von Stammzellen in Patienten mit Leukämien
Dendritische Zellen (DC)	Ex vivo generierte professionelle antigenpräsentierende Zellen, peptidbeladen	Induktion von Immunantworten gegen Tumorantigene
Mesenchymale Stromale Zellen/Mesenchymale Stammzellen (MSCs)	Ex vivo expandierte allogene MSCs	Immunmodulation in Patienten mit unkontrollierter Aktivierung des Immunsystems?
		Mechanismus der Immunmodulation?
		Einwanderung in Zielgewebe nach intravenöser Gabe?
		Regenerative Funktion, z.B. in der Wundheilung?
Endotheliale Progenitorzellen (EPCs)	Ex vivo expandierte autologe EPCs	Regeneration ischämischer Gewebe?

Hämostaseologie und klinische Hämotherapie

Das systematische Sammeln und Screening von Familien mit unbekanntem Gerinnungsdefekten führte 2004 zur erfolgreichen Beschreibung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase (VKORC), die für diese Defekte verantwortlich gemacht werden kann (34). Es besitzt außerdem wahrscheinlich Potential zur Vorhersage der Sensitivität gegenüber Cumarin-Analoga. Im Bereich der Hämostaseologie arbeiten inzwischen mehrere transfusionsmedizinische Gruppen an der Aufklärung struktureller Aberrationen in Genen des Gerinnungssystems, um so neue Informationen für eine verbesserte medikamentöse Einstellung von Antikoagulantien zu erhalten. Auch die Thromboseforschung ist im Bereich der Transfusionsmedizin fest etabliert. Ebenso zählen hämostaseologische Therapiestudien zum aktuellen wissenschaftlichen Betätigungsfeld.

Innovative Zelltherapien

Zahlreiche neue Verfahren wurden und werden in transfusionsmedizinischen Einrichtungen verfolgt. Ein substantieller Anteil der deutschen universitären Versorgungszentren profitiert derzeit von diesen Kooperationen, in denen in einigen Fällen auch die Initiative von der transfu-

sionsmedizinischen Einrichtung ausgeht oder mit ausgeht. Auch aufgrund ihrer Professionalität in regulatorischen Aspekten kommt den Instituten für Transfusionsmedizin hier eine Vorreiterrolle zu. Hinzu kommt, dass Reinräume und ihre korrekte Planung und ein von den Behörden abgenommener und sicherer Betrieb in transfusionsmedizinischen Einrichtungen seit jeher besonders gut etabliert sind. Zahlreiche neugebaute GMP-Anlagen in den Instituten kamen bzw. kommen derzeit hinzu. Zu den in klinischen Studien derzeit etablierten zellulären Therapien gehören so beispielsweise in transfusionsmedizinischen Einrichtungen hergestellte

- Dendritische Zellen (z. B. 35, 36)
- NK-Zellen (z. B. 37)
- T-Lymphozyten (z. B. 38)
- Mesenchymale Stammzellen (z. B. 39).

Darüber hinaus wurde im Rahmen

einer multizentrischen Studie auch die mononukleäre Zellfraktion aus Buffy-Coats von Knochenmarkaspiraten hergestellt und zur Zelltherapie beim Myokardinfarkt eingesetzt (40).

Auch im präklinischen Bereich beschäftigen sich mehrere Arbeitsgruppen mit der Etablierung von Zelltherapien, einschließlich von Tiermodellen, die auch für die regulatorische Abwicklung immer wichtiger werden. Hierzu zählen beispielsweise Markierungsstudien mit magnetischen Partikeln, um Mesenchymale Stammzellen nach Gabe in Studienpatienten verfolgen zu können, und Studien zur Erforschung der Mechanismen der Migration und des regulierten Gewebeeintritts solcher Zellpopulationen nach intravenöser Applikation.



Tabelle 2

Versorgungsforschung

Die Aufgabe der transfusionsmedizinischen Einrichtungen ist die Sicherstellung der Versorgung mit sicheren, qualitativ hochwertigen Blutprodukten. Dies impliziert die Bedeutung von Aspekten der Spendermotivation, epidemiologische Aspekte der Entwicklung von Blutspenden und des Bedarfs an Blutprodukten. Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels der Gesellschaft und dessen potentieller Auswirkung auf die Versorgungssicherheit wird dieser Aspekt zunehmend ein Forschungsthema in der Transfusionsmedizin (41).

Potential der transfusionsmedizinischen Forschung in Deutschland, aktuelle Herausforderungen und Ausblick in die Zukunft

Zweifellos haben die letzten Jahre gezeigt, dass sich die Forschung auf dem Gebiet der Transfusionsmedizin bereits auf mehreren Teilgebieten und an einer Reihe verschiedener Standorte den Weg zu einer international kompetitiven, zukunftssträchtigen Forschung eingeschlagen hat, zum Teil dort schon bereits fest etabliert ist. Forschungsergebnisse aus Deutschland haben so Eingang in international etablierte Standards gefunden. Dabei ist zu berücksichti-

Beispiele für aktuelle Forschungsthemen in der Transfusionsmedizin in Deutschland

Teilgebiet	Themen
Versorgungsforschung	Analyse demographischer Entwicklungen Langfristige Bedarfsermittlung
Spenderrekrutierung	Steuerung der Spendermotivation und Spenderbindung
Komponentenpräparation	Pathogeninaktivierung aller drei Blutkomponenten
	Konsequenzen der Transfusion gealterter Erythrozyten
Infektionsdiagnostik	Detektion bakterieller Kontaminationen
Immunhämatologie	Molekulargenetische Diagnostik
Transplantationsimmunologie	Toleranzforschung, klinische Anwendung genomischer Variabilität in der personalisierten Medizin
Hämostaseologie	Definition molekulargenetischer Marker zur verbesserten Diagnose und Therapie
Stammzellforschung Gentherapie	adulte Stammzellen (z. B. MSC); iPS

gen, dass das Fach Transfusionsmedizin mit den ihm in Deutschland zugeordneten Aufgaben keinesfalls weltweit überall in ähnlicher Weise besteht. So besteht in zahlreichen Ländern der westlichen Welt ein einziges, oft staatlich eng kontrolliertes Blutversorgungssystem, zu dem klinische oder eng an die Klinik angebundene Tätigkeiten wie z. B. immunhämatologische Tätigkeiten, die Versorgung hämostaseologischer Krankheitsbilder sowie Aufgaben der Transplantationsmedizin nicht gehören. Dies erschwert internationale Vergleiche. Auf der anderen Seite eröffnet gerade die zumindest im deutschsprachigen Raum vorhandene Bündelung von Kompetenzen in der Hand der Transfusionsmediziner große Chancen, internationale Kompetitivität weiter auszubauen und zur weiteren weltweiten Entwicklung einer an den Bedürfnissen der Patienten ausgerichteten transfusionsmedizinischen Forschungstätigkeit weiter und sogar zukünftig

noch vermehrt substantiell beizutragen.

Rolle integrierter Forschungsvorhaben und -ansätze

Integrierte Forschungsvorhaben haben sich an einer Reihe von Standorten zu schlagkräftigen, kompetitiven Zentren entwickelt. Die gegenwärtige Forschungsförderung begünstigt diese Form der wissenschaftlichen Arbeit zunehmend durch Einrichtung von Sonderforschungsbereichen, Forschergruppen, und Clusterinitiativen. Hierzu gehört auch die Integration der transfusionsmedizinischen Forschungstätigkeiten in Aktivitäten an lokalen Hochschulen, wie

- die Einbindung in thematisch ausgerichtete Konsortien
- die Orientierung und Eingliederung der eigenen Aktivitäten in die jeweiligen beforschten Krankheitsschwerpunkte der medizinischen Fakultäten.

Auch Kooperationen mit auf dem Gebiet tätigen Industrieunternehmen dürften, angesichts inzwischen sicherer und transparenter ausgestalteter Kooperationsverträge zunehmen, und die durch die Forschungsgeldgeber zunehmend verlangte Integration von Forschung und Entwicklung in öffentlicher und privater Hand zusätzlich befördern.

Individualisierte Ansätze

Angesichts der enormen Steigerung des Durchsatzes in der Labor Diagnostik durch moderne, automatisierte oder in Multiplexverfahren erfolgende Methodiken und dem aktuellen Trend bei der Herstellung individueller, individualisierter Zellpräparationen sind die Erforschung und die Entwicklung von

- individualisierten Therapien sowie
- individualisierter Diagnostik

in immer höherem Maße zu erwarten. Es liegt auf der Hand, dass die Transfusionsmedizin durch ihre Aufgaben in der allogenen Zelltherapie sowie ihre starke Kompetenz auf den Gebieten der Zellpräparation und der automatisierten Labordiagnostik in diesem Bereich eine herausragende Rolle spielen kann. Das Fach Transfusionsmedizin profitiert mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer erfolgreichen Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet. Nicht zuletzt hierdurch entwickeln sich letztend-

lich auch Vorteile in der Umsetzung in Routineverfahren, auch und gerade im derzeit allgemein herrschenden ökonomischen Wettbewerb.

Innovative Zelltherapeutika

Entsprechend dem oben dargelegten Prinzip werden bereits jetzt Zelltherapeutika als individualisierte Präparate hergestellt. Neben einer individuellen Dosis, z. B. angepasst an das Körpergewicht, stellt besonders bei der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation die Kenntnis und die Steuerung der Zahl mitverabreichter Zellpopulationen ein wichtiges Kriterium dar. So werden T-Lymphozytenpopulationen immer mehr dosiert (mit-)verabreicht. Mit Hilfe von neuartigen Selektionstechniken können z. B. T-Lymphozyten entsprechend ihrer Antigenspezifität selektiert werden. Techniken wie die Tetramervermittelte Erkennung antigenspezifischer Epitope auf MHC-Molekülen stellen außerdem z. B. auch als durchflusszytometrische Analyseprinzipien, leistungsfähige Methoden zur Qualitätskontrolle solcher Zellpopulationen dar.

Dendritische Zellen können in verschiedenen Ausreifungsgraden und mit spezifischen Peptiden beladen werden, und werden ebenfalls indivi-

duell passend für ihre Empfänger hergestellt. Gentechnologische Methoden könnten helfen, etwa ungünstige Antigenkonstellationen im HLA-Bereich auszuschalten oder im gewünschten Sinne zu modifizieren. **Tabelle 1** fasst beispielhaft einige aktuelle Zellpräparationen und aktuelle wissenschaftliche Fragestellungen zusammen.

Molekulare Therapien beinhalten den Einsatz von Botenstoffen, oder die Verabreichung von Zellen, die spezifische Zielstrukturen erkennen. Es ist so denkbar, dass neuartige zelluläre Therapien z. B. in Tumoren in abnormer Weise aktivierte Signalkaskaden angreifen. Im Bereich der Stammzellforschung eröffnen die jüngsten Erkenntnisse zu Möglichkeiten der Reprogrammierung somatischer Zellen weitere Optionen, vor allem zur Geweberegeneration. Im Bereich der Transfusionsmedizin könnten die ersten klinischen Anwendungen gerade deshalb möglich sein, da hier zunächst kernlose Zellen wie Erythrozyten oder Thrombozyten klinisch eingesetzt werden. Diese Zellen können mit vorhandenen Methoden wie z. B. Bestrahlung oder Pathogeninaktivierungsverfahren so behandelt werden, dass eine weitere Proliferation und eventuelle tumorigene Entartung sicher ausgeschlossen werden können. Dies erlaubt aus regulatorischer



Sicht, vor allem mit Blick auf die Sicherheit vor einer unkontrollierten Proliferation oder Tumorentwicklung, entscheidende Vorteile für eine erste Anwendung solchermaßen gewonnener Zellen am Menschen.

Weitere Herausforderungen

Die Beschaffung von Blut stellt auch beim heutigen Stand der Technik und Entwicklung eine kontinuierliche Herausforderung für alle Blutspendedienste und transfusionsmedizinischen Einrichtungen dar. So ist die Mobilisierung einer ausreichenden Zahl gesunder Spender immer noch mit einem substantiellen personellen Einsatz und finanziellen Aufwand verbunden, der auch heute noch einen wesentlichen Anteil am Preis der Blutprodukte ausmacht. Außerdem stellen neuere demografische Entwicklungen mit einer immer älter werdenden Bevölkerung zusätzliche relevante Einschränkungen in der Beschaffung von Blutspenden dar. Jüngere Entwicklungen wie zum Beispiel die allgemeine Verkürzung der Laufzeit von Thrombozytenkonzentraten (**siehe Beitrag zu Thrombozytenkonzentraten auf Seite 16 ff dieser Ausgabe**) haben darüber hinaus neue Unsicherheiten in der garantierten ausreichenden Blutversorgung aufgeworfen. Die oben dargestellte Entwicklung von Methoden, Blutzellen



aus Stammzellen zu gewinnen, könnte hier neue Lösungswege bieten. Sie bedürfen der dringenden weiteren Erforschung.

Die Ergebnisse sind für viele Gebiete der Welt von noch größerer Bedeutung als hierzulande: Dort bestehen oft für unseren Alltag kaum denkbare zusätzliche Hürden in der Sicherung eines ausreichenden Blutspenderpools, und ungleich mehr Patienten dürften vom Mangel an Blutkomponenten bedroht sein. Hier fällt der Forschungstätigkeit in unserem Fachgebiet und Projekten zum Know-how-Transfer somit auch eine wichtige Aufgabe zu.

Herausforderungen ergeben sich somit aber auch auf dem Feld der Motivation und Mobilisierung von Blutspendern und der Entwicklung von Konzepten, um den sich abzeichnenden demographischen Entwicklungen in unseren Regionen („Überalterung der Bevölkerung“) ein der Blutversorgung förderliches Konzept entgegenzustellen. Im Bereich des Qualitätsmanagements sind derzeit in Deutschland noch

kaum Forschungsaktivitäten erkennbar. Weltweit kann erwartet werden, dass dieses Tätigkeitsfeld mit der zunehmenden logistischen Komplexität einer kritischen wissenschaftlichen Begleitung und Evaluation durchaus bedarf. Auch in diesem Bereich darf ein hohes Potential für ein weltweites Interesse an neuen Methoden vorausgesehen werden.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der transfusionsmedizinischen Forschung in Deutschland in den letzten 20 Jahren sehr beachtlich. Die feste Etablierung des Faches in der Universitätsmedizin ist Ursache und Voraussetzung, um den Fortbestand dieser positiven Entwicklung sicherzustellen. Es wird sicherlich weiterhin sehr attraktiv bleiben, die Entwicklung auf diesem Feld weiter zu gestalten.

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de